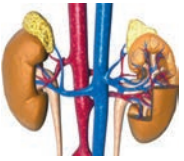


СУБТИПУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ МЕТОДОМ ЗАБОРУ КРОВІ З НАДНИРКОВИХ ВЕН

Переклала й адаптувала Олена Харченко



У матеріалі розглянуто роль забору крові з надниркових вен (ЗКНВ) у діагностиці хірургічно виліковного первинного гіперальдостеронізму (ПГА), відбір і підготовку пацієнтів, інтерпретацію результатів, переваги та недоліки фармакологічної стимуляції.

ПГА виявляється в понад 11% пацієнтів спеціалізованих гіпертензивних центрів, є найпоширенішою виліковою формою артеріальної гіпертензії. Понад 20% пацієнтів з підтвердженим ПГА мають резистентну гіпертензію. ПГА асоціюється з підвищеним ризиком гіпертензивно-опосередкованого ураження органів, зокрема фібриляції передсердь.

Ключовим є виявлення однобічного ПГА (оПГА), коли патологія локалізована в одному наднирковику, – адреналектомія виліковує гіперальдостеронізм у довгостроковій перспективі. ЗКНВ є основним методом ідентифікації, але його обмежена доступність у світі призводить до того, що більшість пацієнтів отримує діагноз двобічного ПГА та призначення довгочасної терапії антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).

При систематичному використанні ЗКНВ понад дві третини пацієнтів з ПГА мають оПГА, зазвичай через альдостеронопродукувальну аденому (АПА), яка оптимально лікується відеолапароскопічною адреналектомією. Близько третини пацієнтів не мають видимих надниркових вузлів за комп'ютерної томографії (КТ). Отже, ЗКНВ відіграє фундаментальну роль у виборі лікування, що відображено в чинних настановах.

ІСТОРИЧНИЙ РОЗВИТОК КОНЦЕПЦІЇ ЗКНВ

Перша катетеризація надниркової вени виконана Masoni 1957 року, що на 3 роки випередило опис АПА незалежно Літицьким (Польща) та Сонп (США). У 1970-х роках метод обмежувався через високу частоту ускладнень: розриви наднирковиків виникали в 10-15% випадків при використанні венографії, що призвело до значного зниження ентузіазму щодо процедури.

Ситуація змінилася з появою КТ, що дало змогу відмовитися від венографії на користь вимірювання кортизолу й альдостерону у венозних зразках і значно знизило частоту ускладнень. У 1994 році Blumenfeld уперше запропонував порогові значення співвідношення кортизолу й альдостерону для підтвердження селективної катетеризації та латералізації ПГА. Дослідження Mayo Clinic підтвердило критичну роль ЗКНВ, особливо при нормальних наднирковиках або двобічних утвореннях за КТ.

Питання стандартизації методу залишалось невирішеним до 2001 року, коли запроваджено індекс селективності (ІС) та індекс латералізації (ІЛ) із чіткими пороговими значеннями, що стало основою сучасної інтерпретації результатів ЗКНВ.

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗКНВ

За фізіологічних умов нормальна концентрація альдостерону підтримується рівною секрецією в обох наднирковиках. У разі ПГА гіперальдостеронізм спричинений надмірною секрецією в одному або обох наднирковиках. Тому основна мета ЗКНВ – виявити пацієнтів, яких можна вилікувати адреналектомією, шляхом визначення, чи альдостерон виробляється тільки в одній наднирковій залозі, чи в обох. Анатомічні особливості роблять процедуру технічно складною, а інтерпретація результатів може бути утрудненою багатьма факторами, що викликає занепокоєння через ризик помилкових висновків і непотрібної або неправильної адреналектомії.

Навіть у великих спеціалізованих центрах ЗКНВ залишається значно недовикористаним, як установлено в дослідженні AVIS, або рішення про операцію приймаються незалежно від результатів ЗКНВ (AVIS-2). Це пов'язано з помилковими уявленнями про інвазивність, ризикованість і необов'язковість процедури, попри численні докази протилежного.

Відсутність стандартів виконання ЗКНВ і критеріїв інтерпретації результатів створює невпевненість у його використанні. Два нещодавні дослідження показали, що навіть у разі чіткої латералізації за ЗКНВ адреналектомія може не вилікувати ПГА в 16% пацієнтів або призвести до біохімічного рецидиву у 23% при довгостроковому спостереженні. Тому, незважаючи на рекомендації, більшості пацієнтів з ПГА відмовляють у лікувальній адреналектомії або помилково видаляють нормальний наднирковик.

ВІДБІР ПАЦІЄНТІВ ДЛЯ ЗКНВ

У 2014 році експертна група надала перші практичні рекомендації щодо відбору пацієнтів, виконання процедури й інтерпретації результатів. За останнє десятиліття отримано значний обсяг нових даних,

які вирішили багато питань клінічного використання ЗКНВ. Також розробляються методи функціональної візуалізації наднирковозалозної патології при ПГА.

Основна передумова – ЗКНВ використовується для субтипуювання, а не підтвердження діагнозу ПГА, тобто перед ЗКНВ має бути встановлено беззаперечний біохімічний діагноз ПГА. Враховуючи обмежену доступність і вартість ЗКНВ, потрібний ретельний відбір кандидатів на загальну анестезію й операцію (алгоритм відбору пацієнтів наведено на рисунку).

Оскільки КТ і магнітно-резонансна томографія (МРТ) мають обмежену точність (мікроаденоми та двобічні ураження часто невиявні), всім пацієнтам з ПГА, які бажають хірургічного лікування, варто пропонувати ЗКНВ.

Винятки, коли ЗКНВ не показаний:

- відмова пацієнта від операції або перевага медикаментозного лікування;
- ризики анестезії/операції переважають користь (вік, загальний стан);
- великі розміри аденоми та/або підозра на рак кори наднирковихів (показання до операції незалежно від ЗКНВ);
- пацієнти віком <45 років з вираженим ПГА (спонтанна гіпокаліємія, дуже високий альдостерон, дуже низький ренін) та однозначною однією стороною кортикальною аденомою з нормальним контралатеральним наднирковиком за візуалізацією (дані AVIS-2 Young);
- генетично підтверджений сімейний гіперальдостеронізм (СГ) типів 1, 3, 4 з двобічним надлишком альдостерону, якщо візуалізація не вказує на оПГА.

ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЯК КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ ВІДБОРУ ПАЦІЄНТІВ

Часто медичні ресурси обмежені, тому ЗКНВ й операція недоступні для більшості пацієнтів з ПГА, що потребує стратегії відбору.

Майже всі пацієнти з оПГА отримують користь від адреналектомії під контролем ЗКНВ: біохімічне виліковування альдостеронізму, покращення контролю гіпертензії, довгострокова регресія гіпертрофії лівого шлуночка та зниження ризику фібриляції передсердь. Проте при обмежених ресурсах пріоритет слід віддавати пацієнтам з найбільшою ймовірністю виліковування та найбільшим вирашем у роках життя без лікування, а також усім пацієнтам з резистентною гіпертензією (або непереносимістю антигіпертензивних препаратів), чий абсолютний ризик серцево-судинних ускладнень найвищий через явне гіпертензивно-опосередковане ураження органів і неконтрольований високий артеріальний тиск (АТ).

ПІДГОТОВКА ПАЦІЄНТА ТА ВИКОНАННЯ ЗКНВ

При підготовці до ЗКНВ скасування антигіпертензивного лікування не є необхідним чи рекомендованим, але важливою є ретельна корекція препаратів. Рекомендовано периферичні α_1 -адренергічні блокатори (доксазозин, празозин, теразозин) та/або тривалої дії блокатори кальцієвих каналів (верапаміл), оскільки вони мінімально впливають на секрецію реніну.

Важливо, що лікування АМР, необхідне для пацієнтів зі стадією 3 та/або резистентною гіпертензією, не варто припиняти. Дослідження EMIRA й AVIS-2 показали, що АМР не перешкоджають виявленню оПГА за допомогою ЗКНВ і є необхідними для пацієнтів з тяжкою гіпокаліємією та/або важко контрольованим АТ. Якщо результат показує латералізацію, він зазвичай дійсний незалежно від медикаментів.

ЧИ МОЖНА ВИКОНУВАТИ ЗКНВ АМБУЛАТОРНО?

Деякі центри проводять ЗКНВ амбулаторно. Проте денна госпіталізація дає змогу корегувати



Рис. Алгоритм відбору пацієнтів для ЗКНВ

гіпокаліємію, контролювати кровотечу в місці доступу й управляти рідкісним розривом надниркової вени.

КАТЕТЕРИЗАЦІЯ НАДНИРКОВИХ ВЕН

Досягнення двобічної селективності є передумовою для діагностичного використання даних ЗКНВ. Селективність підтверджується ІС – співвідношенням концентрації кортизолу в плазмі (ККП) надниркової вени до нижньої порожнистої вени. Порогові значення ІС: $\geq 2,0$ за нестимульованих умов та $\geq 4,0$ за стимуляції косинтропіном. Альтернативно може використовуватися андростендіон-базований ІС ($\geq 2,0$ без стимуляції).

Селективна катетеризація лівої надниркової вени досягається майже в 100% випадків при позиціонуванні кінчика катетера біля гирла лівої нижньої діафрагмальної вени, що уникає розведення зразка ненадниркової венозної крові.

Справа селективна катетеризація набагато складніша через малий розмір вени та її дренажування в малу аксесорну печінкову вену або безпосередньо в нижню порожнисту вену під різними кутами.

КТ з реконструкцією надниркових вен важлива для оцінювання анатомії перед ЗКНВ і полегшення катетеризації, особливо при анатомічних варіантах. Тому настанови рекомендують КТ перед ЗКНВ не лише для виявлення вузлів і виключення злоякісності, але й для ідентифікації надниркових вен і визначення їхньої анатомії.

ВИКОРИСТАННЯ МІКРОКАТЕТЕРІВ І СУПЕРСЕЛЕКТИВНИЙ ЗКНВ

Рутинне використання мікрокатетерів передчасне через ризик хибнонегативних результатів, вищі витрати та дозу опромінення, хоча вони можуть бути корисними для суперселективного ЗКНВ при розгляді органозберігальної адреналектомії.

ЗКНВ-ІНДУКОВАНИЙ СТРЕС

На початку ЗКНВ у більшості пацієнтів виникає стресова реакція, котра зникає за 15 хвилин. Цей емоційний і больовий стрес активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну вісь з наступним АКТГ-індукованим вивільненням кортизолу з обох наднирковиків. Отже, ІС, тобто співвідношення ККП у наднирковій вені й інфраренальній нижній порожнистій вені, зростає з обох боків. За нестимульованого ЗКНВ ця стрес-індукована кортизолова відповідь, що знижує співвідношення концентрації альдостерону в плазмі (КАП) до ККП, може ускладнити інтерпретацію результатів, оскільки стресова реакція впливає на значення ІЛ, особливо в пацієнтів без вираженого ПГА через АПА. Це може призвести до помилкового діагнозу латералізації, якщо не виконується двобічний одночасний забір.

Тому при нестимульованому ЗКНВ слід віддавати перевагу двобічній одночасній катетеризації, а заходи мінімізації стресу мають систематично використовуватися.

ОЦІНЮВАННЯ УСПІШНОЇ КАТЕТЕРИЗАЦІЇ

У минулому для підтвердження успішної катетеризації використовувалася венографія (ретроградна ін'єкція контрасту), але нині вона протипоказана через ризик розриву вени. Невелика кількість контрасту досі використовується лише для підтвердження позиції катетера.

Для підтвердження селективної катетеризації розраховується ІС – співвідношення концентрації ККП надниркової вени до нижньої порожнистої вени. Градієнт ККП підтверджує правильне розміщення катетера.

Порогові значення ІС: $\geq 2,0$ без стимуляції, $\geq 3,0$ зі стимуляцією косинтропіном. Дослідження AVIS-2 показало, що при нестимульованих умовах оптимальна комбінація: ІС $> 1,4$ з кожного боку й ІЛ $> 2,0$.

Позиція авторів: у нашому центрі для оцінювання селективності використовується андростендіон як кращий маркер (значення ІС, розраховані з використанням андростендіону й 17α -ОН-прогестерону, були в середньому у 12 та 1,6 раза вищими відповідно, ніж на підставі кортизолу). Деякі центри досі аналізують результати ЗКНВ без оцінювання селективності та корекції розведення; на нашу думку, ця практика неприйнятна й має бути припинена.

Двобічна успішна (селективна) ЗКНВ зазвичай вважається передумовою використання даних для діагностики; це означає, що процедури з однією селективністю мали бути відхилені. Проте дослідження AVIS-2 показало, що однієї ПГА можна діагностувати за індексом відносної секреції альдостерону (RASI) навіть при однієї селективності, якщо RASI $> 2,55$ (уражений бік) або $< 0,96$ (неуражений бік).

Абсолютні гормональні концентрації не мають використовуватися для прийняття рішень. Розрахунок RASI в дослідженнях ЗКНВ, успішних лише з одного боку, може допомогти діагностувати оПГА при виявленні екстремальних значень.

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ЗКНВ Й ОЦІНЮВАННЯ ЛАТЕРАЛІЗАЦІЇ

ІЛ – операційний діагностичний параметр для оцінювання латералізації гіперсекреції альдостерону. Він розраховується як співвідношення КАП/ККП домінантної до недомінантної надниркової вени.

Більшість центрів у дослідженні AVIS використовували довільно обрані порогові значення ІЛ від 2,0 до 4,0, з вищими порогоми при стимуляції косинтропіном. Наразі ІЛ 2,0 для нестимульованого ЗКНВ та 4,0 при стимуляції косинтропіном є найвикористовуванішим критерієм латералізації надлишку альдостерону.

Точність критеріїв ЗКНВ має визначатися біохімічним вилікуванням (нормалізація альдостерону та реніну), а не лише зниженням АТ. Біохімічне вилікування досягається в 94-98% випадків після

адреналектомії під контролем ЗКНВ. АТ може не знизитися через супутню есенціальну гіпертензію або судинне ремоделювання.

КОНТРАЛАТЕРАЛЬНА СУПРЕСІЯ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ УРАЖЕНОГО БОКУ

Теоретично секреція альдостерону має бути пригнічена на боці, контралатеральному до АПА, через пригнічення ренін-ангіотензинової системи. З огляду на це запропоновано індекс контралатеральної супресії альдостерону (CLSI).

Проте виявлення експресії альдостеронсинтази (CYP11B2) навколо АПА й альдостеронопродукувальних клітинних кластерів указує на відсутність повної супресії. Контралатеральна супресія виявилася відносно рідкісною при оПГА.

Дослідження AVIS-2 показало, що значення RASI <0,73 справа та <0,96 зліва забезпечили точну ідентифікацію хірургічно підтвердженого оПГА.

Позиція авторів: на підставі вищенаведених результатів ми в нашому центрі покладемося на розрахунки RASI для встановлення показань до операції при ЗКНВ, що не є двобічно селективними.

ФАРМАКОЛОГІЧНА СТИМУЛЯЦІЯ ПІД ЧАС ЗКНВ

Причини, що виправдовують фармакологічну стимуляцію під час ЗКНВ:

- підвищення впевненості в успішному заборі;
- зменшення стрес-індукованих коливань секреції кортизолу й альдостерону, що впливають на результати послідовного ЗКНВ;
- збільшення секреції альдостерону з АПА.

Утім, косинтропін інвертував ІЛ у 29-38% пацієнтів згідно з дослідженнями, вказуючи на видалення неправильного наднирковика. Це пояснюється тим, що: адренкортикотропний гормон (АКТГ) стимулює кортизол, а не альдостерон; рецептор АКТГ (MC2R) менше експресується в АПА, ніж у нормальній корі. Крім того, дослідження з використанням RASI виявили, що косинтропін значно знижує RASI; це пояснює, чому ІЛ знижувався або навіть інвертувався. Багато провідних центрів не використовують косинтропін через відсутність переконливих доказів покращення результатів.

Позиція авторів: систематичне використання стимуляції косинтропіном під час ЗКНВ, на нашу думку, не рекомендується через ризик інверсії латералізації в третини пацієнтів. Проте косинтропін може бути корисним у центрах з низькою успішністю двобічної катетеризації, які не можуть вимірювати андростендіон-базований ІС. При використанні косинтропіну потрібні вищі порогові значення ІС та ІЛ. Якщо косинтропін не використовується, слід виконувати двобічний одночасний ЗКНВ для мінімізації впливу стресу та пульсативності секреції альдостерону.

ДВОБІЧНА ОДНОЧАСНА КАТЕТЕРИЗАЦІЯ: ПЕРЕВАГА МЕТОДУ

Коли секрецію кортизолу максимально стимулюють під час інфузії косинтропіну, часова різниця між забором крові з одного й іншого боку менш релевантна для встановлення успішної катетеризації при використанні кортизол-базованого ІС. Відповідно, в дослідженні AVIS майже дві третини центрів, що використовували стимуляцію косинтропіном, застосовували послідовну техніку, решта – двобічну одночасну техніку без стимуляції.

Однак якщо косинтропін уводиться болюсно й радіолог недостатньо досвідчений і швидкий, щоб перемістити катетер із правого боку (який є складнішим і має забиратися першим) на лівий, то послідовна техніка може генерувати штучні градієнти між боками при оцінюванні латералізації. Це відбувається через високу пульсативність і варіабельність секреції альдостерону, що означає критичну важливість одночасності забору крові, якої, на нашу думку, слід систематично досягати виконанням двобічного одночасного ЗКНВ.

Нещодавнє дослідження, де послідовний ЗКНВ моделювався шляхом комбінування зразків, отриманих у ході двобічного одночасного ЗКНВ у різні моменти часу (на початку процедури та через 15 хвилин), і порівняння результатів з отриманими при двобічному одночасному заборі в час 0, повністю підтверджує цей висновок. Двобічний одночасний забір забезпечив точнішу ідентифікацію латералізації, ніж послідовно отримані значення, котрі, крім того, мали вищий шанс створення помилкової латералізації до останнього забраного боку незалежно від того, праворуч це чи ліворуч. Це упередження було особливо очевидним у випадках без АПА, ймовірно, через згасання вищезгаданої стресової реакції.

Позиція авторів: на нашу думку, як теоретичні, так і практичні міркування підтримують використання двобічного одночасного забору крові. Одночасність є критично важливою через пульсативну природу секреції альдостерону. Із практичного погляду два катетери все одно потрібні через різну форму надниркових вен. Окрім того, їх уведення в пах з одного боку потребує лише однієї місцевої анестезії та того самого або навіть меншого часу, ніж двобічний доступ, також тому, що кров зазвичай збирається краплинним методом.

ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ЗА НЕОДНОЗНАЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗКНВ

У дослідженні AVIS найчастіше використовувани порогові значення для ЗКНВ зі стимуляцією косинтропіном були 3,0-5,0 для ІС та $\geq 4,0$ для ІЛ. Відповідні порогові значення для досліджень без косинтропіну зазвичай становили 2,0 для ІС та ІЛ. Проте принципи прийняття рішень були однаковими. Отже, ЗКНВ з косинтропіном вважається неоднозначним, коли ІЛ становить 2,0-4,0, а дослідження – технічно неуспішним, коли одне або обидва значення ІС <3,0.

Залишаються невизначеності щодо правильності цього підходу й того, чи мають усі ці пацієнти отримувати медикаментозне лікування, оскільки «справжній» результат ніколи не буде відомий у випадках без однієї адреналектомії. Тому точність ЗКНВ особливо важко оцінити, а хибнонегативні результати рідко переглядаються. Крім того, співвідношення альдостерону/ренін знижується при видаленні будь-якого наднирковика, а персистивна гіпертензія може бути пояснена багатьма факторами. Отже, персистенція гіпокаліємії, пригніченого реніну та високого альдостерону після адреналектомії забезпечує остаточне підтвердження неправильної латералізації.

З іншого боку, оскільки АПА є переважно доброякісними та багатьох пацієнтів можна контролювати медикаментозно, хибнонегативні результати менш серйозні, ніж хибнопозитивні, що спонукало деяких дослідників рекомендувати високі діагностичні порогові. Неоднозначні випадки часто можна вирішити повторенням ЗКНВ. Якщо пацієнт не переносить АМР через побічні ефекти та/або медикаментозний контроль АТ і гіпокаліємії поганий, співвідношення користь/ризик від операції зростає, тому клініцист має знизити поріг для рекомендації операції.

Інгібітори альдостеронсинтази та доведена ефективність бакдростату при резистентній гіпертензії, ще не підтверджені при ПГА, можуть змінити галузь у майбутньому.

БЕЗПЕКА Й ВЕДЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ

ЗКНВ є технічно складним, а інтерпретація результатів потребує значного досвіду. Тому процедуру слід виконувати в спеціалізованих центрах з достатнім потоком пацієнтів і досвідом. Кількість центрів, які можуть ефективно виконувати процедуру, обмежена, що призводить до втрачених можливостей оптимального хірургічного лікування багатьох пацієнтів. ЗКНВ є вузьким місцем у веденні пацієнтів з ПГА, що потребує широкого впровадження навчальних програм і сертифікації кваліфікації у виконанні ЗКНВ і веденні ускладнень.

Ранні дослідження вказували на частоту ускладнень 0,2-13%, але у великому опитуванні частота ускладнень в основних центрах становила лише 0,61%. Ця низька частота, ймовірно, пояснюється, принаймні частково, уникненням рутинної венографії та мінімізацією об'єму ін'єкції для анатомічного підтвердження катетеризації надниркової вени.

Найчастішим і основним ускладненням ЗКНВ є розрив надниркової вени, що частіше виникає в правій, аніж у лівій наднирковій вені, головним чином через анатомічне різноманіття та складність. Хоча це не пов'язано з методом катетеризації (послідовним

чи двобічним одночасним), частота ускладнень значно різнилася навіть між основними центрами. Предикторами розриву надниркової вени є низька кількість ЗКНВ, виконаних кожним радіологом на центр; це чітко вказує на те, що досвід радіолога та центру є основними детермінантами ускладнення. Розрив надниркової вени має рівні шанси виникнення на боці ураженого та контралатерального наднирковика; на жаль, він може бути виліковним лише зрідка, коли розвивається в ураженій залозі. Клінічно розрив характеризується появою персистивного поперекового болю під час або після катетеризації, який посилюється та може потребувати знеболення протягом 24-48 годин.

КТ та/або МРТ необхідні для підтвердження розриву надниркової вени. Потрібний ретельний моніторинг життєвих показників, але зазвичай ускладнення вирішується консервативним лікуванням і не має наслідків, хоча може утруднити подальшу лапароскопічну адреналектомію через заочеревинні спайки.

ФУНКЦІОНАЛЬНА ВІЗУАЛІЗАЦІЯ ДЛЯ СУБТИПУВАННЯ ПГА

Сцинтиграфія NP59 використовувалася в минулому, але нині залишена через погану відтворюваність і необхідність супресії АКТГ.

ПЕТ-КТ з 11С-метомідатом показала багатонадійні результати для великих АПА, проте не досягла широкого застосування через зв'язування з 11β-гидроксилазою (потрібна супресія АКТГ дексаметазоном) і необхідність циклотронного обладнання (короткий період напіврозпаду).

Дослідження, що порівнювало цю техніку із ЗКНВ, мало суттєві обмеження: залучення лише пацієнтів з видимими вузлами, використання ліберального порогового значення стандартизованого поглинання (SUV) 1,25, а ЗКНВ виконувався з косинтропіном і високим порогом ІЛ (4,0).

Молекулярна візуалізація через таргетування CXCR4 (68Ga-Pentixafor, 68Ga-FAPI-04) та 18F-ПЕТ молекули (CDP2230) показує багатонадійні результати в малих дослідженнях, але її клінічна користь для виявлення малих АПА (34% пацієнтів) і при двобічних вузлах (7%) потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВОК

ЗКНВ залишається золотим стандартом субтипування ПГА завдяки високій діагностичній точності та низькій частоті ускладнень. За невеликими винятками ЗКНВ слід систематично використовувати перед направленням пацієнта до хірурга.

Література

Rossi G.P., et al. Subtyping of primary aldosteronism by adrenal venous sampling. *Endocrine Reviews*. 2025 Aug; 46 (4): 501-517. doi: 10.1210/edrv/bnaf007.